



Si chiama TAOrMINA (Trattamento Avanzato di Organi Mediante Irraggiamento Neutronico e Autotrapianto) una originale tecnica radioterapeutica per la cura del cancro, messa a punto da un gruppo di fisici guidato da Tazio Pinelli della sezione di Pavia dell'INFN e di chirurghi dell'Ospedale San Matteo di Pavia diretti da Aris Zonta.

È stata recentemente applicata a un uomo affetto da metastasi epatica, un napoletano di 42 anni. Nel maggio dello scorso anno gli era stata diagnosticata una cancerosi costituita da numerose metastasi conseguenti ad un carcinoma del colon asportato chirurgicamente alcuni mesi prima. Da quel momento la moglie ha cominciato a girare mezza Europa, alla ricerca di una soluzione in grado di risolvere il difficile problema del marito, prima di giungere a Pavia, ove era in corso di sperimentazione la nuova terapia.

Aris Zonta così precisa le novità della procedura rispetto ad altre già sperimentate: *il metodo richiede espantare l'organo interessato, in questo caso il fegato, trasportarlo presso il reattore nucleare dell'Università, sottoporlo a irraggiamento neutronico, riportarlo in ospedale e reimpiantarli nel paziente che nel frattempo viene mantenuto in circolazione extracorporea. In effetti il paziente può sopravvivere un certo numero di ore senza l'organo: dal punto di vista chirurgico è stata seguita la procedura abituale per gli autotrapianti di fegato, tecnica che noi effettuiamo già da alcuni anni: i tempi sono più lunghi rispetto al trapianto da donatore, ma con il vantaggio di non incorrere nei rischi legati al rigetto.*

Circa quarantacinque giorni dopo l'intervento il paziente è stato dimesso. Le sue condizioni sono buone e i risultati dopo le prime settimane sono soddisfacenti. Mai nessuno prima di lui si era sottoposto ad un intervento così avveniristico. La nuova tecnica dunque, sembra avere avuto successo.

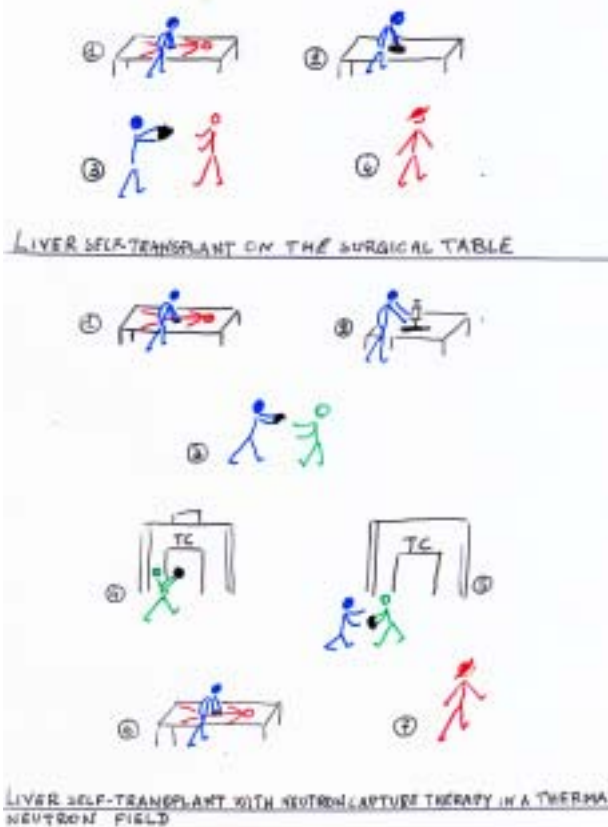
Qual è la chiave del successo? Alla base c'è appunto la terapia basata sulla cattura di neutroni da parte del boro e nota come BNCT (Boron Neutron Capture Therapy).

Nella BNCT – dice Pinelli – *l'azione terapeutica non è dovuta alla radiazione proveniente dall'esterno e diretta verso il paziente, ma all'azione di particelle che vengono prodotte nel corso del trattamento, all'interno della struttura cellulare del tumore. Queste particelle – raggi alfa e ioni di litio – vengono create in coppia nelle reazioni indotte da un fascio di neutroni termici¹ incidenti su atomi di boro-10 preliminarmente fatti assorbire dai tessuti del paziente stesso; le alfa ed il litio, per il loro forte potere ionizzante, cedono tutta la loro notevole energia entro il volume della singola cellula ove sono state generate, cosicché nessun danno viene provocato alle cellule attigue eventualmente prive di boro. Invece nelle immediate vicinanze o all'interno del nucleo*

delle cellule malate si crea un forte campo elettrico in grado di segmentare le due eliche del DNA alla stessa quota e quindi di inattivare con un'alta probabilità la cellula, come è stato confermato da studi in corso da oltre 50 anni. (Fig. 2)

Qual è la funzione del boro? *I tumori sono ghiotti di boro – dice ancora Pinelli – ogni atomo di boro che entra in una cellula diventa come una mina che esplode quando interagisce con un neutrone. La somministrazione del boro, isotopicamente arricchito in boro-10, viene effettuata per infusione endovenosa di molecole organiche disciolte in opportune soluzioni. Nel caso di cui stiamo parlando è stato utilizzato la borofenilalanina, che in numerose esperienze condotte sull'animale e sull'uomo ha confermato di veicolare il boro con concentrazioni differenziate fra tessuti tumorali e sani. Già a partire dal 1938, appena 6 anni dopo la scoperta del neutrone, sono intrapresi numerosi tentativi di curare forme di tumore al cervello, in particolare il glioblastoma, servendosi proprio della BNCT, impiegando fasci neutronici sia termici che epitermici² diretti in una zona del cervello leggermente più ampia del tumore.*

Oggi, afferma Pinelli, *dopo centinaia di trattamenti eseguiti negli Stati Uniti, in Giappone ed in Europa, i risultati del metodo*



Piero Forcella

Fig. 1
Rappresentazione artistica del metodo TAOrMINA sviluppato a Pavia: il chirurgo espanta il fegato del malato, lo consegna al fisico che provvede all'irraggiamento neutronico nel reattore, per poi reimpiantarli nel paziente (disegno di Banti Pinelli Maddalena)

¹ Si dicono termici i neutroni la cui energia è ridotta a quella associata alla loro agitazione termica; a temperatura ambiente la loro energia è di circa 0,025 eV.

² I neutroni epitermici hanno energia lievemente superiore a quella dei neutroni termici, fino a 100 eV.

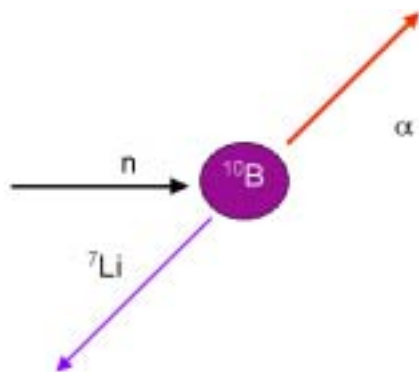
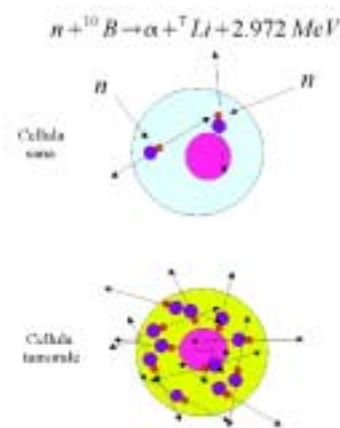


Fig. 2
La reazione nucleare alla base della BNCT: i neutroni incidenti sull'isotopo 10 del boro generano una particella alfa insieme allo ione litio-7, liberando 2,972 MeV di energia

Fig. 3
Effetto dell'irraggiamento neutronico in cellule sane e tumorali: il boro si concentra di preferenza nelle cellule cancerose, nelle quali pertanto l'irraggiamento neutronico produce molte coppie alfa-litio che creano una forte ionizzazione all'interno della cellula distruggendone il DNA



classico non sono all'altezza delle speranze. Per quanto riguarda la sopravvivenza del paziente, il vantaggio della BNCT è ancora modesto (11-13 mesi), a causa quasi esclusivamente delle ricorrenze del tumore.

In un quadro terapeutico più ampio la sostituzione, ove possibile, del fascio neutronico collimato con un campo neutronico termico, quindi isotropo, può fruttare un trattamento più sicuro ed efficace, eliminando il grave inconveniente caratteristico del fascio collimato, di una non soddisfacente uniformità spaziale della dose di radiazione ceduta al tumore. Ci siamo quindi convinti dell'opportunità di un serio tentativo di cura in campo termico onde poter ottenere un trattamento più radicale e con maggior garanzia di evitare la ricorrenza del tumore. Caratteristica importante di questa nuova tecnica di applicazione della BNCT è l'abbandono dell'uso di fasci neutronici collimati diretti verso la zona malata. La ricerca multidisciplinare sull'applicabilità della tecnica d'irraggiamento neutronico su organi affetti da metastasi tumorali, che possano essere sottoposti alla procedura di autotrapianto, è iniziata a Pavia nel 1987 con la collaborazione del gruppo di Pinelli e Zonta.

Come prima applicazione, afferma Pinelli, abbiamo puntato sulla terapia del fegato affetto da cancerosi metastatica multipla, con l'obiettivo di estendere la curabilità di un ulteriore 30 % di pazienti affetti di tumore al fegato.

Al contrario delle precedenti applicazioni della BNCT, il metodo terapeutico messo a punto nell'ambito del progetto TAOOrMINA si distingue per due caratteristiche importanti: - per la prima volta è presa in considerazione una cura, mediante radiochirurgia, di un organo umano affetto da cancerosi metastatica incurabile;

- il trattamento neutronico è esteso all'intero organo affetto da tumore.

Secondo Pinelli, e lo stesso Zonta, la possibilità che i normali mezzi di indagine non riescano ad evidenziare tutti i nuclei cancerosi nell'organo malato non compromette l'efficacia del trattamento: va inoltre tenuto presente che l'irraggiamento neutronico è limitato al solo organo espianato lasciando il paziente sostanzialmente immune da danni da radiazione. La perfusione dell'organo con idonee soluzioni consente, dopo l'espianato, la completa eliminazione del boro presente nei vasi sanguigni, per evitare qualsiasi danno alle cellule dei vasi stessi durante l'irraggiamento.

Ma l'organo, nel nostro caso il fegato, dopo il reimpianto, riprende al cento per cento le sue funzioni? La soluzione di questo problema, evidentemente, è fondamentale: è chiaro che dopo il reimpianto l'organo deve riprendere in pieno le sue funzioni.

Quali condizioni è necessario siano soddisfatte affinché la te-

rapia sia giudicata fattibile? Nel corso delle ricerche sono emerse quattro condizioni per la fattibilità della terapia:

- la dose minima assorbita dal tessuto tumorale deve essere compresa almeno fra 25 e 30 Gy-eq³;
- la dose massima assorbita dal tessuto sano nell'organo deve essere inferiore al livello di tolleranza, largamente minore di quella impartita a quelli tumorali;
- è necessario che la durata dell'irraggiamento neutronico sia molto più breve del tempo medio di sopravvivenza del paziente in condizione anepatica. Tale tempo è stato valutato in 24 ore mediante 80 procedure di autotrapianto in un modello di maiale presso il Laboratorio di Chirurgia Sperimentale dell'Università di Pavia (diretto da Zonta).

Le condizioni esposte da Pinelli sono soddisfatte quando la distribuzione del flusso neutronico sia sufficientemente uniforme nell'intero volume dell'organo con valori uguali o superiori a 10⁹ neutroni per cm² al secondo.

All'inizio dell'irraggiamento, la concentrazione di boro-10 nel tessuto tumorale deve essere almeno 4 volte quella nel tessuto sano. Un intervallo di tempo fra 10 e 30 minuti può essere considerato come una durata ottimale dell'irraggiamento dell'organo.

Professor Zonta, è possibile impiegare la stessa tecnica su altri organi? Io credo di sì, io credo che oggi tutti gli organi che vengono trapiantati potrebbero subire questo trattamento. Con alcune cautele: anzitutto l'interesse va dato ad organi vitali. L'attenzione è stata data al fegato, perché è un organo vitale, è unico e non ha sistemi di supplenza. Altre possibilità sono il polmone e poi il pancreas. Scartiamo il cuore perché il cuore quasi mai presenta una patologia neoplastica.

Qual è al momento la situazione? L'esperimento si può considerare pienamente riuscito. Il paziente ha dovuto superare alcune fasi anche molto delicate in questo iter: non dobbiamo pensare a qualcosa di trionfalistico che si risolve in 24 ore. Ogni giorno trascorso dall'intervento ha rappresentato piccoli passi in avanti sulla strada del completo recupero. La prima fase, quella in cui si sconta l'impatto chirurgico, è stata completamente digerita. È seguita una seconda fase, quella del recupero delle funzioni epatiche, ma il recupero è quasi totale: certamente le funzioni più importanti, quelle la cui assenza minaccia la vita a breve, sono state recuperate in breve tempo e attualmente il paziente sembra essere in ottime condizioni.

Ci sono stati problemi di natura burocratica? La procedura era assolutamente innovativa, senza precedenti e quindi in assenza di una normativa precisa. Per questo abbiamo dovuto seguire un iter non solo più completo ma anche più complesso. Tappa fondamentale è stato l'ottenimento dell'autorizzazione da parte del Comitato Etico locale, il quale si è espresso in termini favorevoli

³ L'efficacia biologica delle radiazioni ionizzanti dipende dall'energia ceduta al tessuto, che si misura in gray (un Gy equivale a 1 joule per kilogrammo) e dal tipo di radiazione: il Gy-eq esprime la dose di neutroni che ha gli stessi effetti biologici di una dose di 1 Gy di fotoni.



Fig. 4
 Contenitore del fegato
 sul carrello
 semiautomatico
 all'imbocco del canale
 di irraggiamento nella
 colonna termica del
 reattore Triga Mark
 II (foto Trentani,
 Pavia)

superando tante perplessità che si erano create. Questa è stata la spinta di avvio decisiva e definitiva perché senza di questa saremmo ancora qui a parlarci di speranza e di ipotesi.

Quali sono le condizioni per effettuare questo intervento con sufficienti garanzie di sicurezza? Prima di tutto è necessaria una struttura nucleare adeguata, e questo seleziona molto le possibilità concrete; la seconda condizione è quella che ci sia un centro di chirurgia che abbia delle esperienze nel campo degli autotrapianti. Ma l'importante è credere in queste prospettive. Alla luce dei risultati che stiamo ottenendo, diventerà sempre più fondata la speranza che si possa in avvenire effettuare questi interventi con una certa facilità.



Fig. 5
 Tazio Pinelli e
 collaboratori della
 sezione INFN di
 Pavia all'imbocco
 della colonna termica
 del reattore col carrello
 contenitore del fegato
 (foto Trentani, Pavia)

Indirizzo [www](http://www.pv.infn.it/~altieri/bnct/index.html)

<http://www.pv.infn.it/~altieri/bnct/index.html>